

# I JORNADA D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees



5 OCTUBRE 2012



**C S B** Consorci Sanitari de Barcelona  
Ens públic de la Generalitat de Catalunya  
i l'Ajuntament de Barcelona



 **Capio Hospital Universitari Sagrat Cor**

 Institut Català de la Salut  
Àmbit d'Atenció Primària  
Barcelona Ciutat



# TRATAMIENTO ENFERMEDAD ALZHEIMER



- *La vida no es lo que uno vivió sino lo que uno recuerda y como lo recuerda para contarlo*



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees

# Datos población Española (fuente INE)

AÑOS	•Pob TOTAL	>65 años	Pac con demencia
2004	43.197.684	7.184.921	431.000
2030	50.878.142	9.900.000	594.460
2050	53.159.991	16.387.874	983.272



# PREGUNTA -1

- ¿Existe un tratamiento preventivo?
- ¿Tendremos todos Alzheimer si vivimos mas de 100 años?
- ¿aumenta probabilidad si sexo femenino?



# FACTORES DE RIESGO

## *NO MODIFICABLES*

*EDAD*

*SEXO*

*GENES*

## *MODIFICABLES*

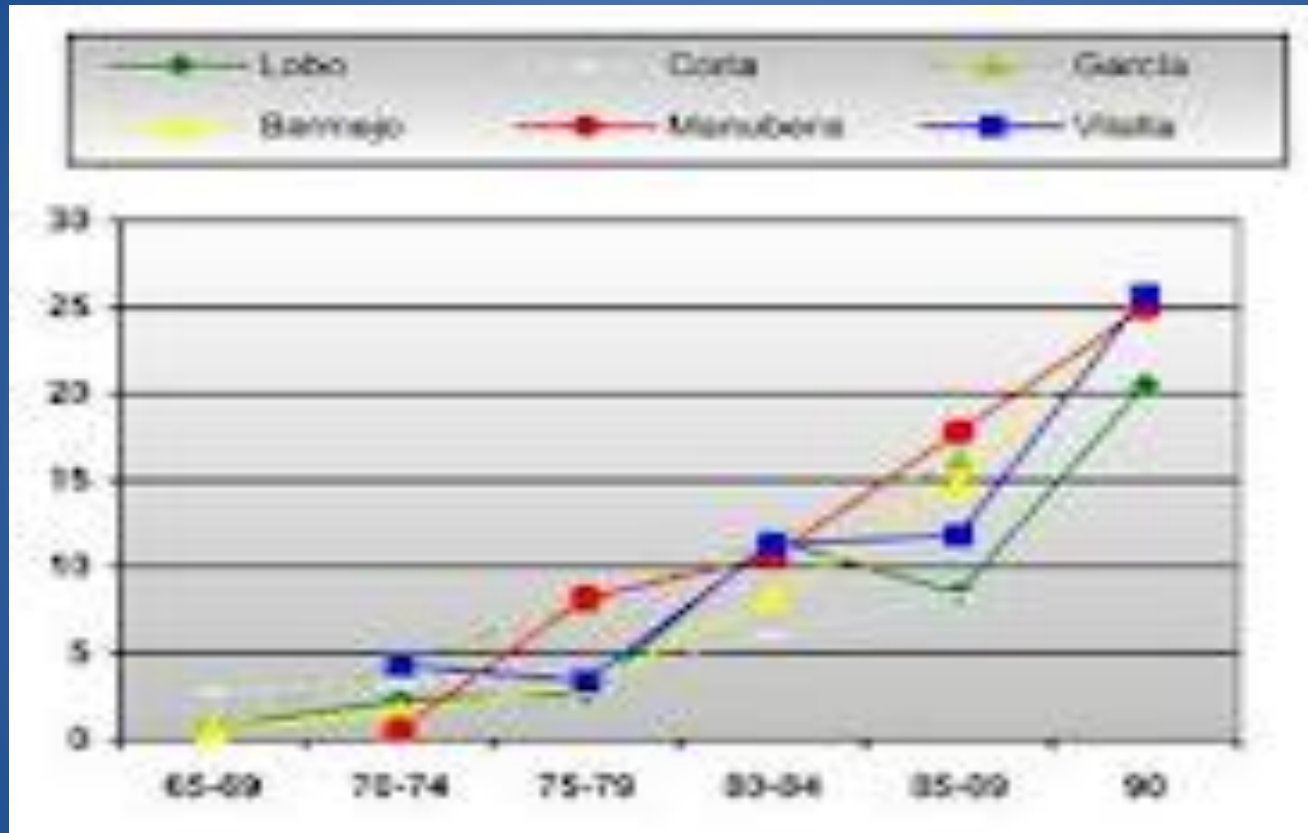
*FRV*

*DIETA*

*EJERCICIO*



# INCIDENCIA EA-EDAD



I JORNADA  
D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# INCIDENCIA(estudio Fundación CIEN)

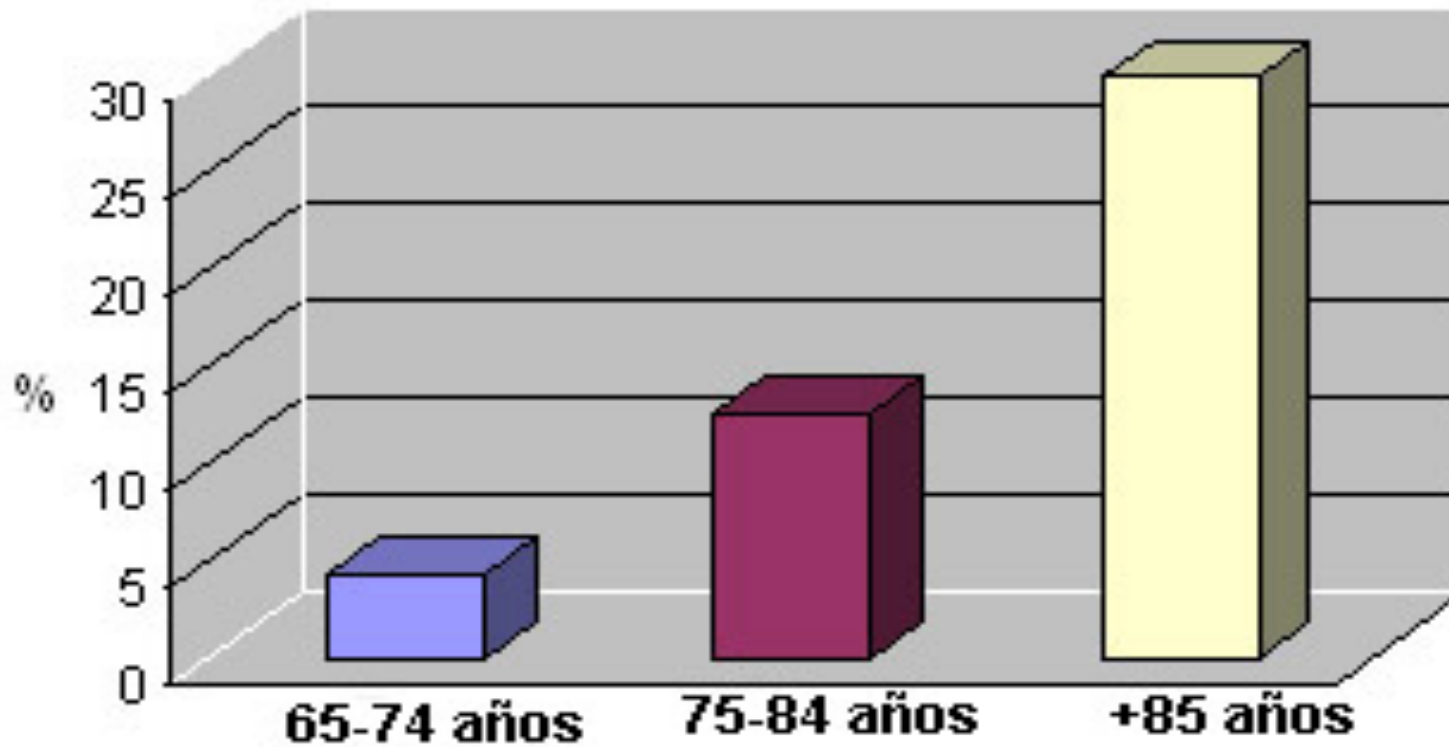
EDAD	Metanálisis/est europeos casos nuevos/1000
65-69 años	9'1
70-74 años	17'6
75-79 años	33'3
80-84 años	59'9
85-89 años	104'1
90-94 años	179'8



I JORNADA  
D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# PREVALENCIA

## Prevalencia de demencia en España

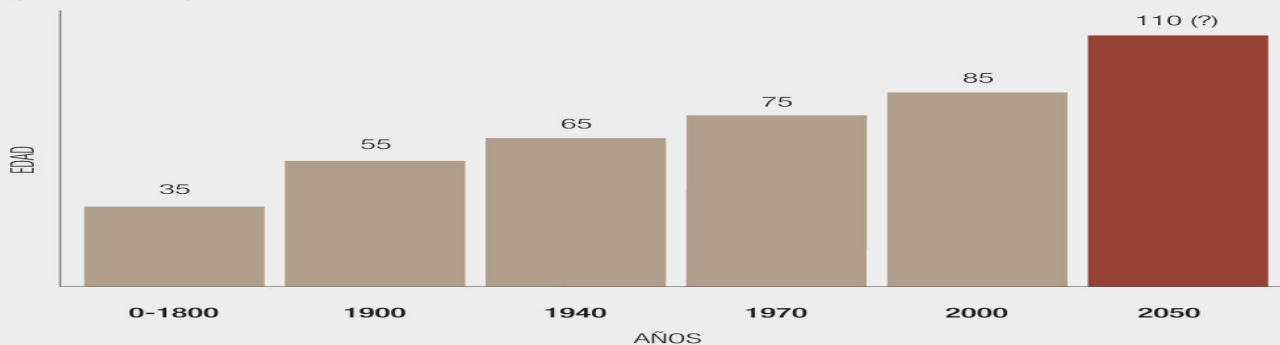


I JORNADA

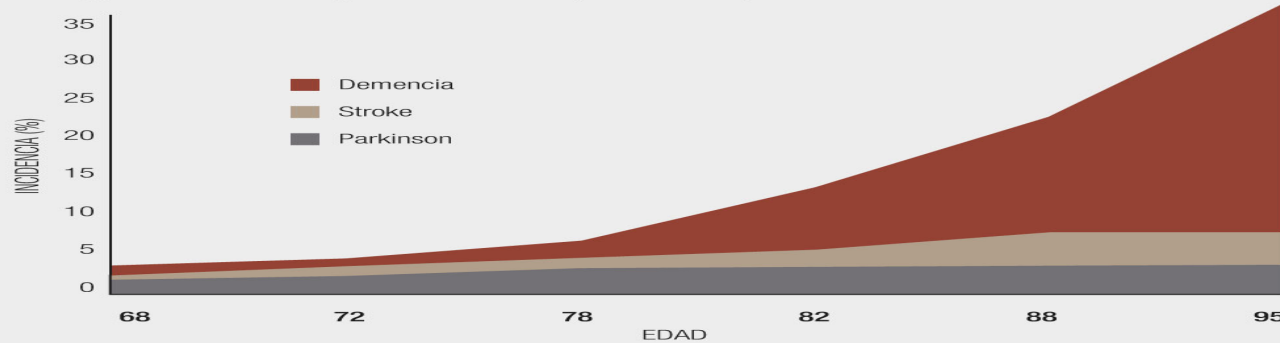
D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# Esperanza de vida/incidencia enfermedades neurodegenerativas

/// Aumento de la esperanza de vida en el ser humano (FIGURA 1) ///



/// Incidencia de enfermedades neurodegenerativas, cuyo mayor riesgo es el envejecimiento (FIGURA 2) ///



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# Pregunta -2

Ya conocemos el papel de la edad  
pero...y el sexo?



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

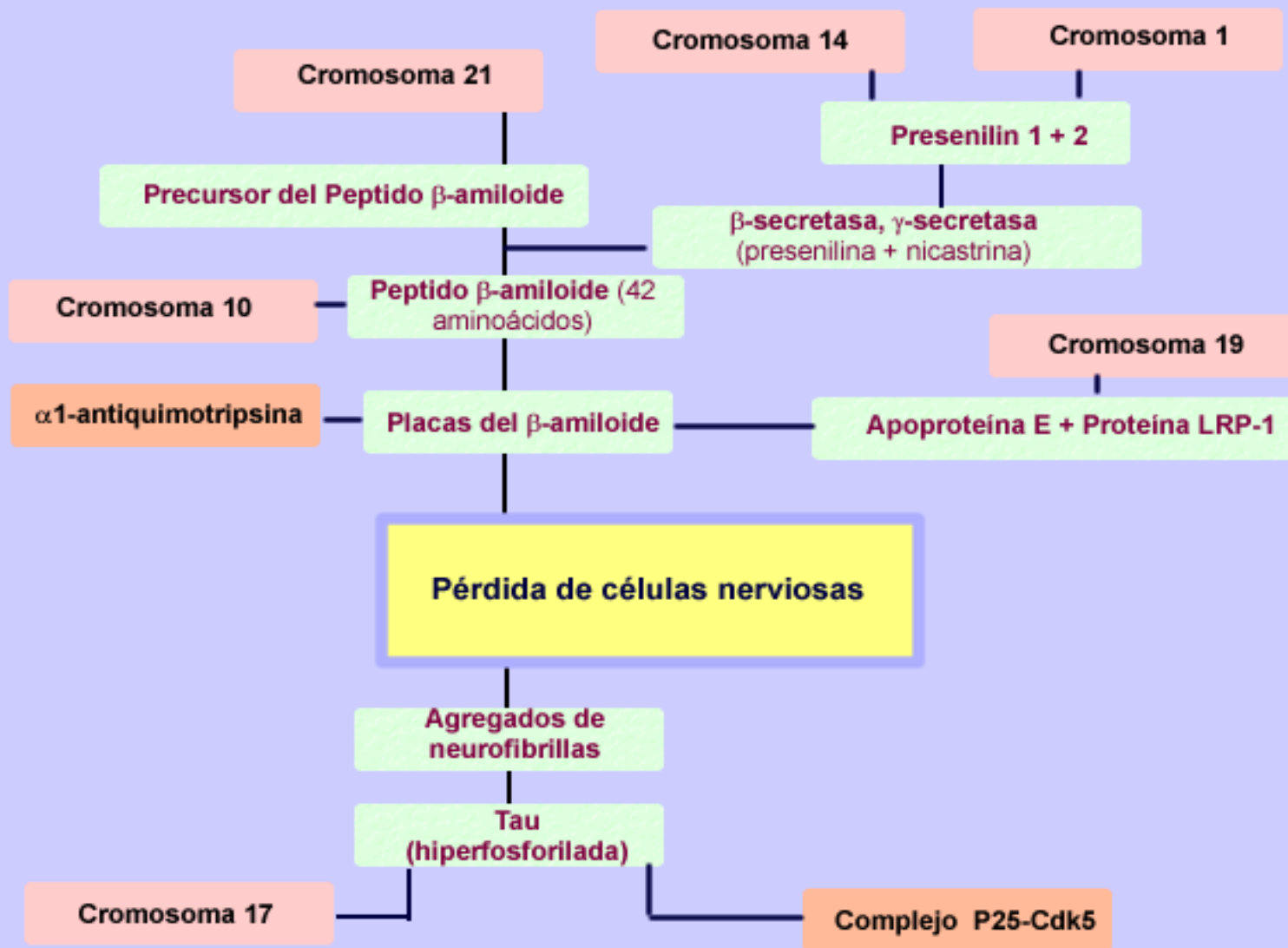
# PREGUNTA .3

- ¿Y los genes que papel juegan?



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees

# RESERVA COGNITIVA



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees



# RESERVA COGNITIVA

- *CONCEPTO*

*Resistencia al daño cerebral adquirido*

*The NUN STUDY-Estudio de las monjas*



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# PREGUNTA -4

¿ FACTORES MODIFICABLES ?

¿Podemos disminuir el riesgo si los tratamos?



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE



# FACTORES MODIFICABLES

- HTA
- Homocisteína
- DM
- PVC Efecto adictivo
- Hipercolesterolemia
- PESO?



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE



# OTROS

DIETA

PESO

EJERCICIO

DEPRESION



**I JORNADA**

**D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE**

- *Y ahora que .....*



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees

# RESUMEN EVIDENCIA (2++/2-)

*Los principales FR de demencia*

*“no-modificables” son;*

*--EDAD- principal FR para EA*

*--SEXO- La EA es algo mas frecuente en mujeres*

*--Ant Familiares*

*-10-30%mas riesgo de EA en familiares de primer grado afecto*

*--ALELO ApoE 4*



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# RESUMEN EVIDENCIA (2++/2-)

- Los FRV influyen en el riesgo de demencia, esta relación y sus resultados son difíciles de interpretar
- ?????



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# CONCLUSION

- Los datos disponibles de estudios de cohortes o de ECA diseñados para otras variables NO permiten demostrar que el tratamiento de los FRV (HTA, DM, hipercolesterolemia..) reduzca el riesgo de desarrollar demencia
- Se recomienda© el control de FRV (DM, HTA, Hipercolesterolemia) y los hábitos de vida saludables (consumo de ácidos grasos omega 3 ejercicio físico) por la clara evidencia de sus beneficios sobre otros aspectos de la salud



- .....SEGUIMOS



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees



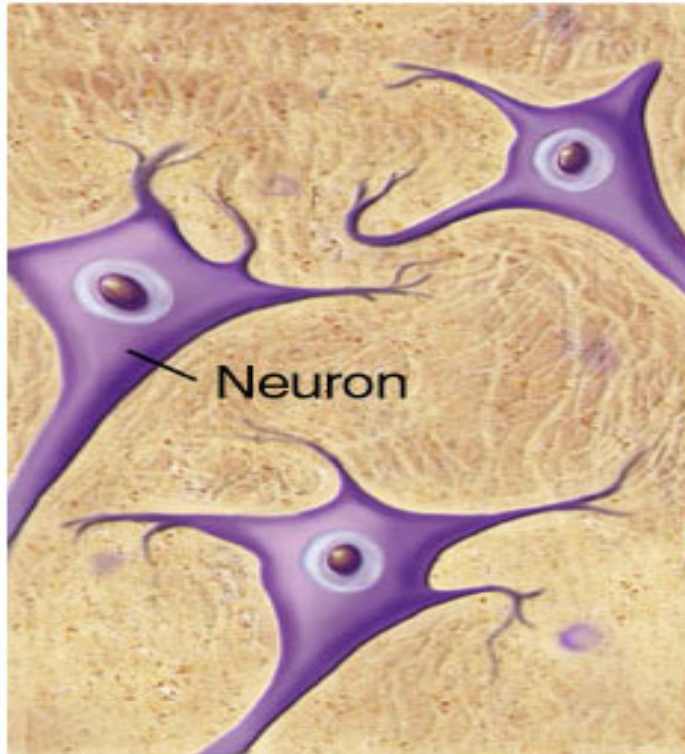
# NP de la EA

- La DSAT tiene como característica fundamental la aparición en el cerebro de estructuras aberrantes;
- Placas seniles(PS)cuyo componente fundamental es la péptido Beta amiloide
- los Ovillos neurofibrilares (ONF) compuestos por una fibras cuya proteína mayoritaria es la proteína TAU

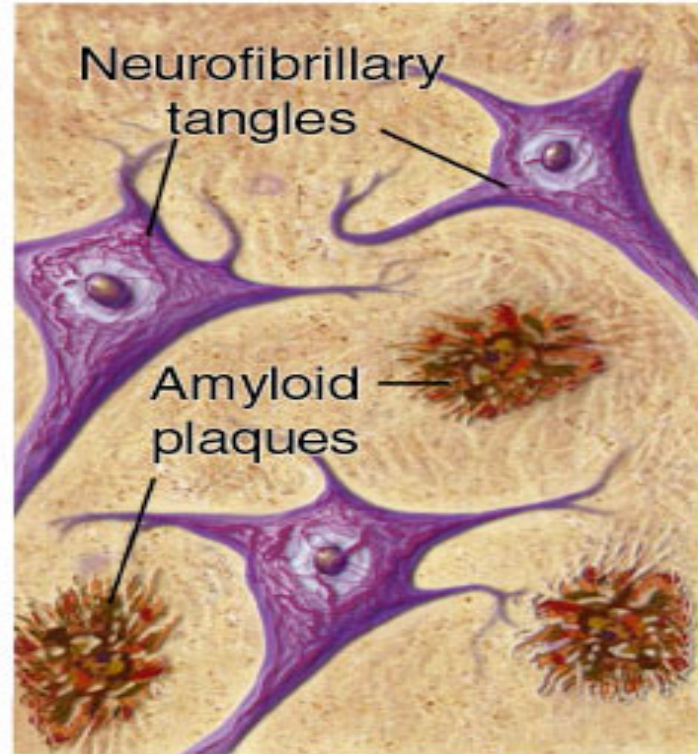


# NP ALZHEIMER

Normal



Alzheimer's



# TRATAMIENTO IDEAL

- **EFICAZ**
- Cognición (variable medible) ADAS-Cog
- Funcionalidad AVD
- Valorar sobrecarga del cuidador
- **SEGURO**
- Efectos secundarios
- Fácil administración
- Buena relación coste beneficio
- **CAMBIO GLOBAL-MODIFIQUE LA PATOGENIA Y EVOLUCION ENFERMEDAD(\*\*\*\*)**



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

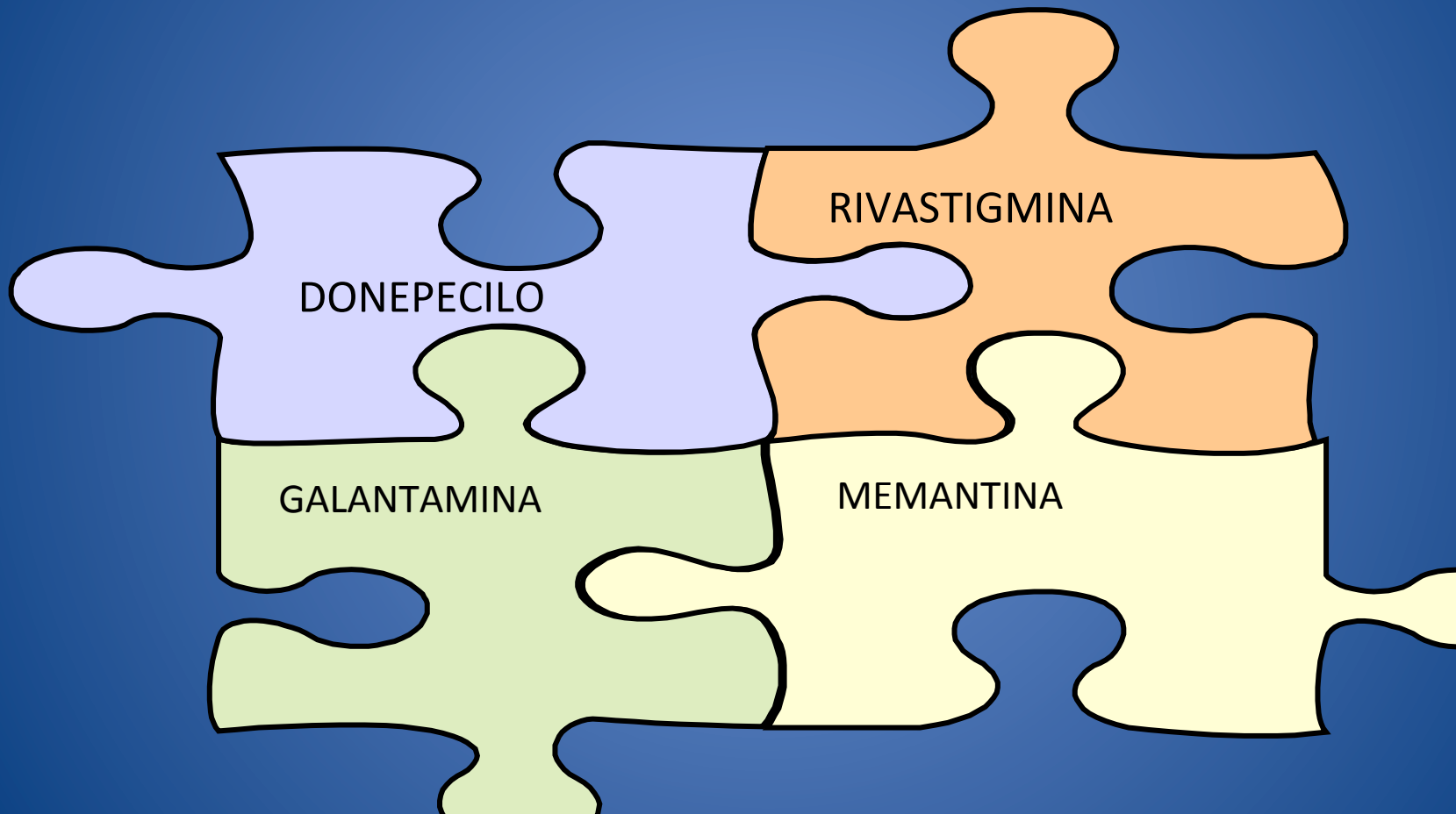
# TEORIA COLINERGICA (1972)

- La AC participa en los procesos de aprendizaje y memoria durante la vigilia y es esencial para la consolidación de la memoria durante el sueño
- Se sabe que en la EA existe una degeneración de neuronas colinérgicas del N basal de Meynert y de aquí la pérdida de transmisión colinérgica al hipocampo y córtex cerebral



# INH ACETIL COLINESTERASA

## Antagonista recep NMDA



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# RESUMEN EVIDENCIA

- El efecto de los IACE sobre las funciones cognitivas de la EA de leve a moderada es SIMILAR con mejoría respecto al placebo(\*\*) de 1 punto en MMES y 2'70 p en la escala ADAS –Cog a los 6 meses y se mantiene por encima de la basal durante 1 año y durante los 3 primeros años de seguimiento en relación al placebo.



# RECOMENDACIÓN(A)

- Se recomienda el tratamiento con IACE en pacientes con EA leve o moderada para el manejo de los síntomas cognitivos y funcionales(\*\*)
- Se recomienda tratamiento con memantina en pacientes con EA moderada –grave para el manejo de los síntomas cognitivos y funcionales



# RECOMENDACIÓN(A)

- Se recomienda el tratamiento de IACE en pacientes con EA leve moderada para el manejo de las manifestaciones conductuales (apatía ansiedad depresión..) a pesar de que el beneficio es moderado



# CHILLIDA LEKU



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees

# PREGUNTA

- ¿Y LAS NUEVAS DIANAS TERAPEUTICAS?



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# DIANAS TERAPEUTICAS

## *TEORIA AMIELOIDE Años 90*

- Correlación entre déficit cognitivo y niveles de oligómeros AB en cerebro mas que AB total*
- Toxicidad de los oligómeros solubles y productos amieloides intermedios(dimeros y trimeros)tóxicos para la sinapsis*

## *HIPERFOSFOLIZACION TAU-ING GSK3*

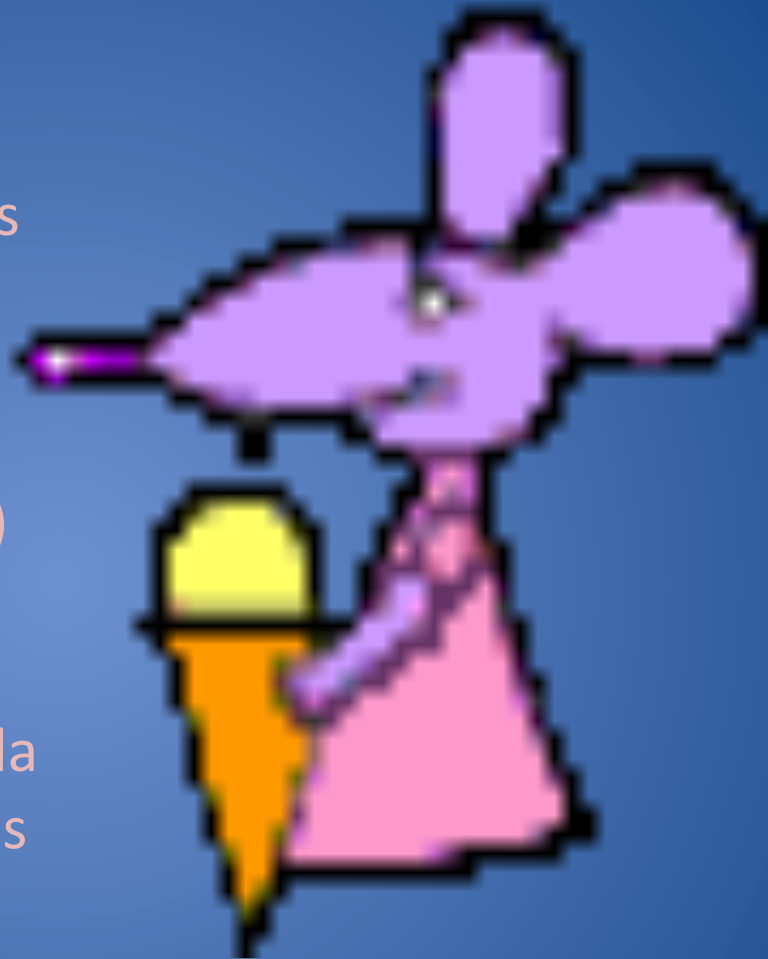


I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# MODELO ANIMAL

La creación en los últimos años de líneas de ratones transgénicos (sobrexpresión proteína beta amiloide y sobre expresión proteína TAU) capaces de reproducir algunas características clínicas y patológicas sobresalientes de la EA provoca uno de los mayores avances en la investigación y con el ensayo de nuevas estrategias terapéuticas

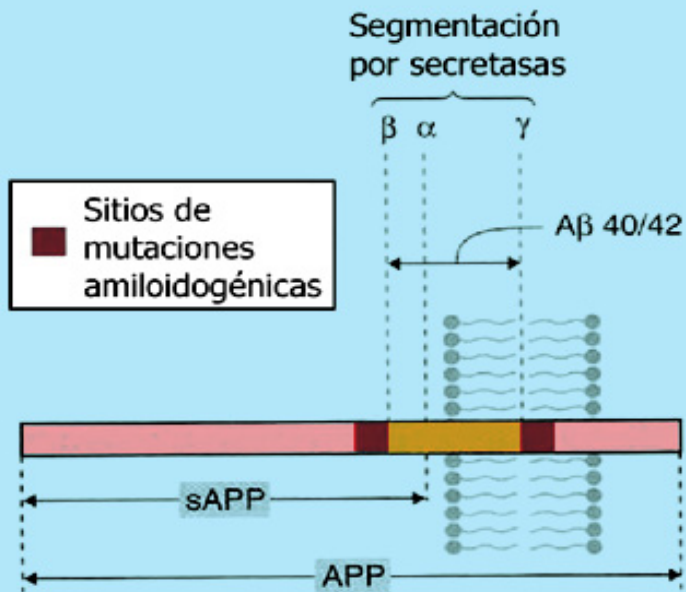


**I JORNADA**

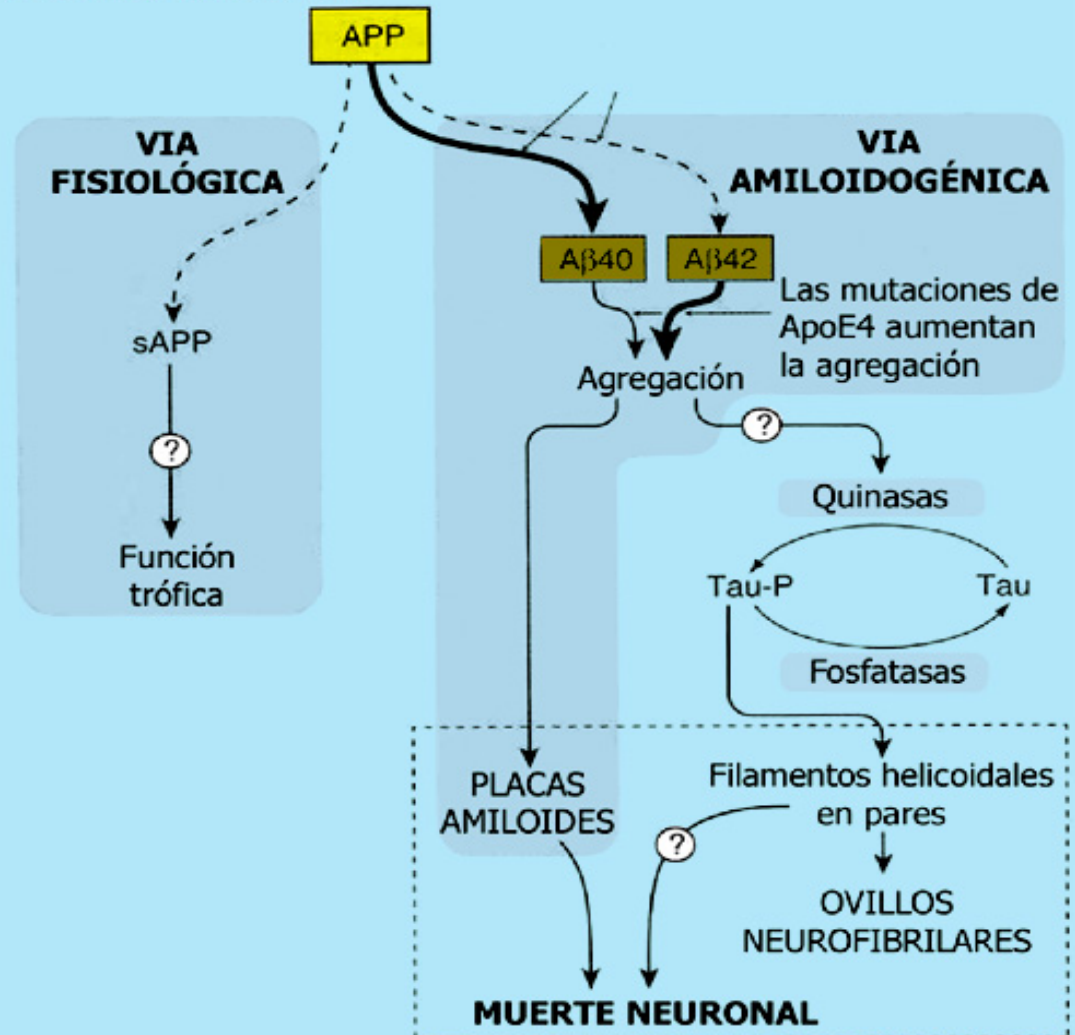
**D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE**

# AMILOIDOGENESIS

**A** Estructura del APP



**B** Procesamiento del APP



# FARMACOS ANTIAMIELOIDE

-BLOQUEANTES AGREGACION/INH SINTESIS

-Inhib B-secretasa

-Inhib gamma-secretasa

-INMUNOTERAPIA ACTIVA(VACUNAS)

-INMUNOTERAPIA PASIVA

AC MONOCLONALES



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE



# INMUNOTERAPIA

## INMUNIZACIÓN PASIVA

- Bapineuzumab (Pfizer/  
Janssen)
- Ganterenumab (Roche)
- GSK-933776 (GSK)
- Crenezumab (MABT-5102-  
A) (Roche)
- IVIg (Baxter)
- IVIg (Grifols)

## INMUNOTERAPIA ACTIVA

- AN-1792 (Elan) Péptido A $\beta$ 1-42
- CAD-106 (Novartis) Péptido A $\beta$ 1-6
- ACC-001 (Janssen / Pfizer) Péptido A $\beta$ 1-
- V-950 (Merck) Octámero de A $\beta$
- ACI-24 (AC Immune SA) Péptido A $\beta$ 1-15
- UB-311 (United Biomedical) Péptido A $\beta$ 1
- Afitopos AD-01 y AD-02 (Affiris AG / GS

# VACUNAS

- AN172-----RETIRADA
- Efectos adversos +
- Meningoencefalitis/ edema vasogénico/microhemorragia
  
- CAD 106-
- Fármaco que actúa estimulando el sistema inmune para que su respuesta desarrolle una respuesta de ataque contra la formación de proteína amiloide anómala en el cerebro.
- EA leve –moderado
- Previene la formación de placas amiloides y mejora funciones cognitivas



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE



# SECRETASAS

## INHIBIDORES/MODULADORES DE LA GAMMA-SECRETASA

- Semagacestat (Eli-Lilly)
- Begacestat (Pfizer)
- MK-0753 (MSD)
- E-2012 (Eisai)
- BMS-708163 (BMS)
- PF-3084014 (Pfizer)
- NIC5-15 (Humanetics Corporation)
- AINEs del tipo SALAs
  - Tarenflurbil (Myriad)

INHIBIDORES DE LA BETA-SECRETASA  
- Rosiglitazona y Pioglitazona (Takeda)  
- CTS-21166 (CoMentis Pharma)

## ESTIMULADORES DE LA ACTIVIDAD ALFA- SECRETASA

- EHT 0202 (Exonhit  
Therapeutics)
- EVP-6124 (EnVivo  
Pharma)
- PRX-03140 (Epix/GSK)
- RO5313534 (Roche)

# ANTI Proteína TAU

.INHIB GSK3  
NYPTA

## REDUCCIÓN DE LA FOSFORILACIÓN (BLOQUEO GSK3)

- Litio, Valproico
- Nicotinamida
- NP-031112/NP-12 (Noscira)

## DISMINUCIÓN DE LA AGREGACIÓN

- Rember (TauRx Pharma)
- Davunetide (Allon Pharma)
- Anticuerpos anti-fosfotau

## AUMENTO DE SU DEGRADACIÓN

???



I JORNADA  
D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# OTROS...

## ANTIAGREGANTES

### BETA

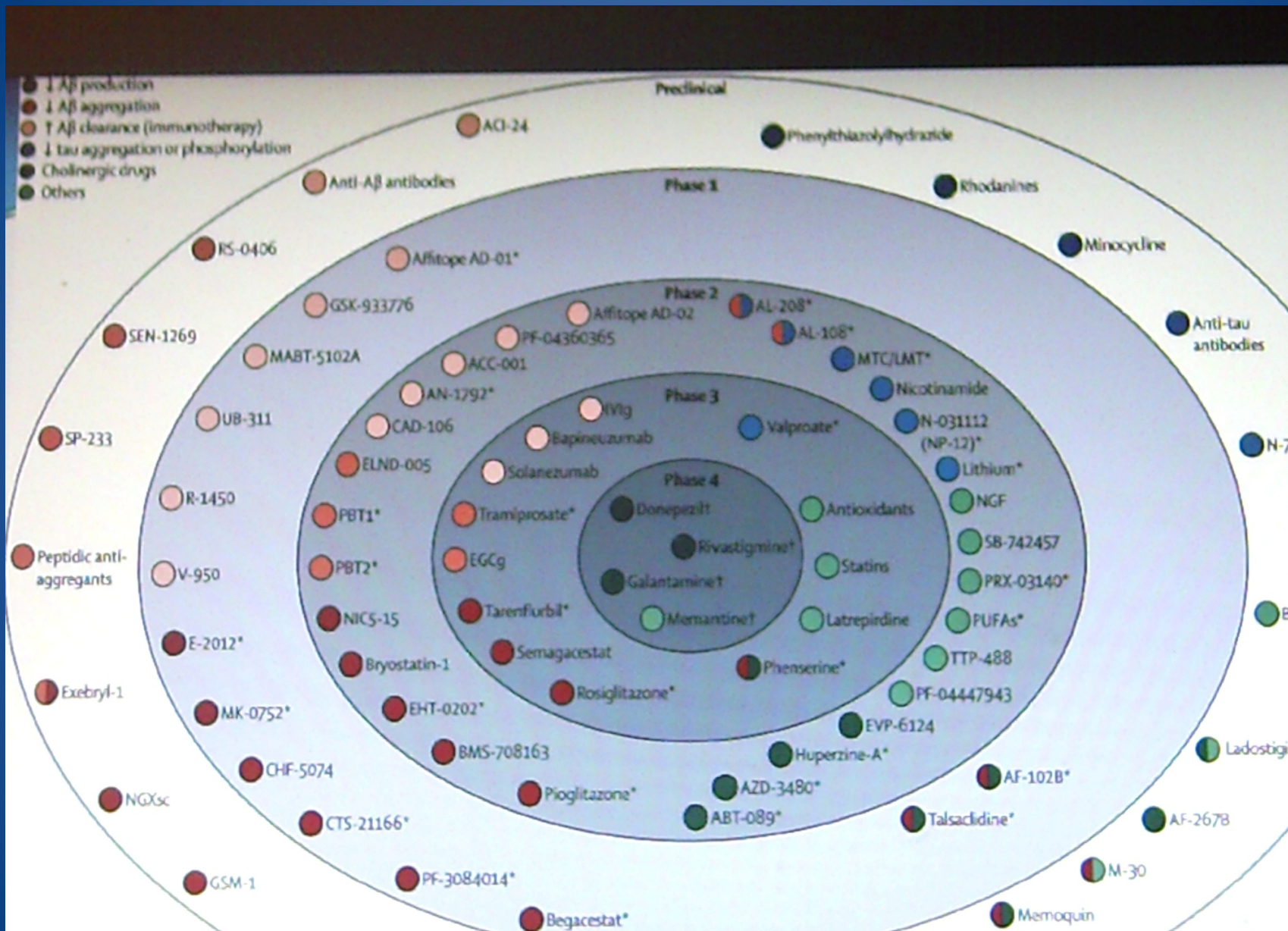
- Tramiprosato  
(Alzhemed)
- Cloquinol (Paladin  
Labs)
- PBT2 (Prana Biotech)
- Scyllo-inositol (Elan)
- Epigallocatectin-EGCG

## FUNCIÓN MITOCONDRIAL

Dimebon (Pfizer)

## INFLAMACIÓN/ALTERACIÓN SINÁPTICA

- NGF (Diversas Modalidades de administración)
- Ácido Docohexanecoico (DHA)
- Estatinas
- Antagonistas serotoninérgicos
- Inhibidores de fosfodiesterasa cerebral
- Inhibidores de RAGE
- Curcumina (Longvida™)
- Dapsona
- Etanercept (Pfizer)



- *Algo mas .....*



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees

# PERO.....

- ...podemos eliminar el amiloide del cerebro de una persona y aun así que siga completamente demente
- Dependiendo de donde este la persona en que fase del espectro de la EA es posible que debamos utilizar diferentes terapias para atacar objetivos distintos



# PREGUNTA

¿Cuándo retiro la  
medicación?



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE



# TRATAMIENTO

- SUPRESION

\*\*\*\*GDS –FAST>7b

\*\*\*\*IK> 30 +

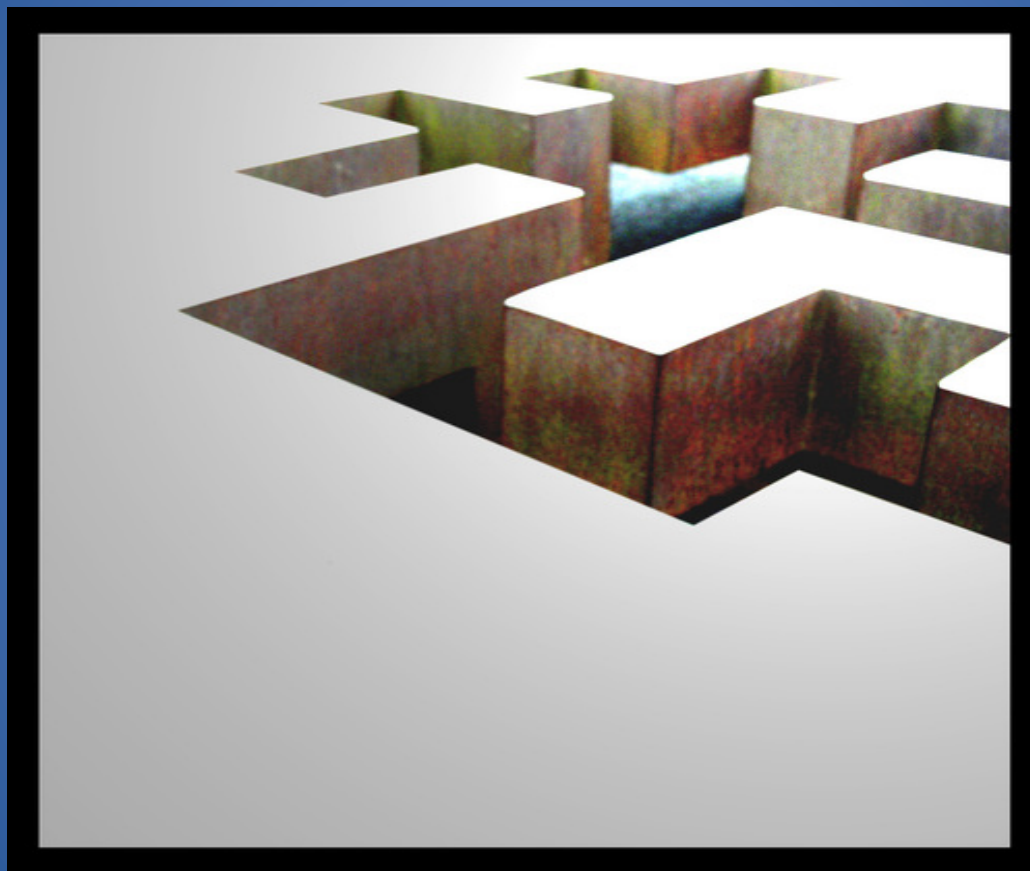
Cumplir 3 de los 4 criterios en los últimos mese

-Albumina<25g/L//Fiebre recurrente

UPP grado III-IV//Co-morbilidad múltiple



# CHILLIDA



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees



# GDS –FAST >7 b

- *PERDIDA DEL HABLA Y LA CAPACIDAD MOTORA*
- *A) capacidad de habla limitada (5 palabras)*
- *B) Capacidad de habla limitada 1 palabra*
- *C) pérdida capacidad andar solo sin ayuda*
- *D) pérdida capacidad sentarse-levantarse solo*
- *E) pérdida de la capacidad de SONREIR*
- *F) pérdida de la capacidad de mantener la cabeza erecta*

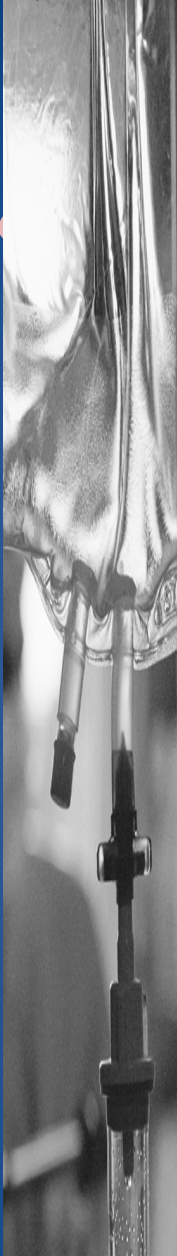


# COMO

- Cumple criterios de retirada
- Retirada progresiva(1-2 meses)
- Reevaluar al paciente-valorar empeoramiento
- Se recomienda informar al especialista prescriptor
- Tramitar al Consell Asesor el protocolo de retirada



# CATMA // 2 años sin renovación?



I JORNADA  
D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

- *¿Se puede hacer algo mas ?*



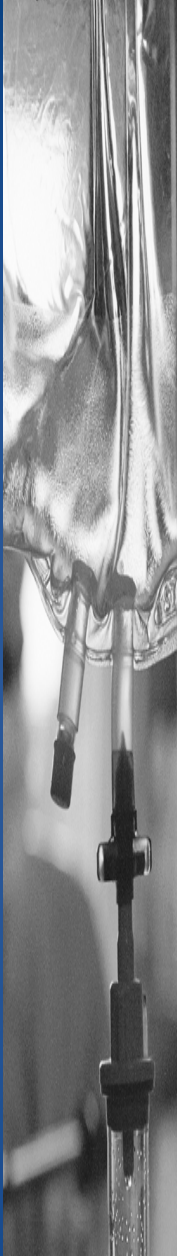
I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees

# RHB COGNITIVA

- ESPECIFICA ?
- PERSONALIZADA
- GRUPOS



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# RECOMENDACIÓN (B)

- La participación en programas de intervención cognitiva es recomendable en pacientes con EA leve moderada para mantener la función cognitiva su funcionalidad y calidad de vida si bien la magnitud del efecto es atribuible a la propia intervención cognitiva no esta bien establecida
- No se puede recomendar en el momento actual el uso de programas de intervención cognitiva computerizada en la EA inicial o DCL



# • TRAT CUIDADOR



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees

# RESUMEN EVIDENCIA

- Evidencia que las intervenciones psicosociales dirigidas a los cuidadores de personas con demencia puede disminuir la carga y reducir los síntomas conductuales de los pacientes y retrasar el ingreso en residencia



# ROLES

- FACILITADOR
- VICTIMA
- DIRECTOR
- ESCAPADO
- CUIDADOR



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE



- # FUTURO



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees



# CONCLUSIONES

- Heterogeneidad de la EA
- Algunos cambios pueden ser reactivos y no patológicos
- Tratamiento multi-diana , combinación fármacos y en relación a la fase de la enfermedad
- Necesidad de estudios a largo plazo en fases más precoces de la enfermedad

*SALTO CUALITATIVO tratamiento sintomático al tratamiento MODIFICADOR enfermedad*



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

# • *HÁBITOS VIDA SALUDABLES*



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees

# DIETA MEDITERRANEA



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees

# ACTIVAR... MENTE



I JORNADA

D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN NEUROLOGIA AIS-BE

Reptes diagnòstics i terapèutics en demències i cefalees

I JORNADA  
D'ATENCIÓ COMPARTIDA  
EN NEUROLOGIA AIS-BE

FIN....

